

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 9 月 20 日 (20.09.2001)

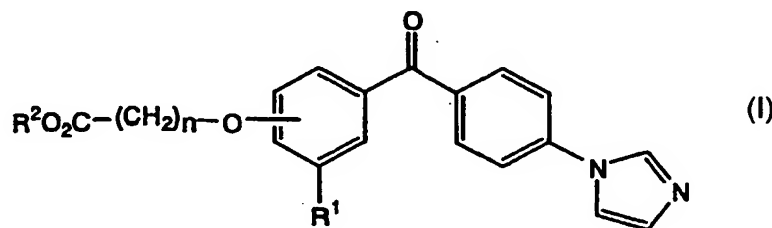
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/68610 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 233/60, A61K 31/4164 (74) 代理人: 北川富造(KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01879
- (22) 国際出願日: 2001 年 3 月 9 日 (09.03.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-69344 2000 年 3 月 13 日 (13.03.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤正和 (SATO, Masakazu) [JP/JP]. 石井孝明 (ISHII, Takaaki) [JP/JP]. 天田英明 (AMADA, Hideaki) [JP/JP]. 小林結子 (KOBAYASHI, Yuko) [JP/JP]. 宮田則之 (MIYATA, Noriyuki) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: IMIDAZOLYLBENZOPHENONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: イミダゾリルベンゾフェノン誘導体



(57) Abstract: Imidazolylbenzophenone derivatives represented by the following general formula (I); and pharmaceutically acceptable salts thereof: (wherein R¹ is alkyl having 1 to 5 carbon atoms; R² is hydrogen or alkyl having 1 to 5 carbon atoms; and n is an integer of 1 to 15). Drugs are provided, which inhibit the production of 20-HETE participating in microvascular constriction or dilation and induction of cytosin in main organs including kidney and cerebral blood vessel.

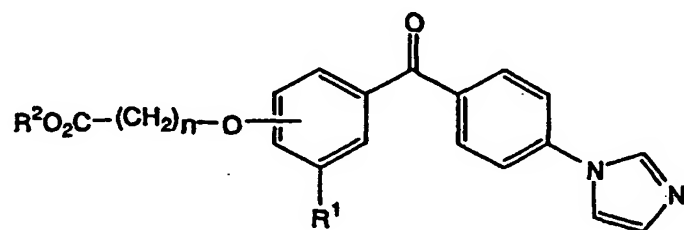
[続葉有]

WO 01/68610 A1



(57) 要約:

式



(式中、R¹は炭素原子数1～5個のアルキル基を示し、R²は水素原子又は炭素原子数1～5個のアルキル基を示し、nは1～15の整数を示す。)で表されるイミダゾリルベンゾフェノン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している20-HETEの産生を阻害する薬剤を提供する。

明 細 書

イミダゾリルベンゾフェノン誘導体

技術分野

本発明はアラキドン酸から20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-HETE)の産生を阻害する新規イミダゾリルベンゾフェノン誘導体に関する。

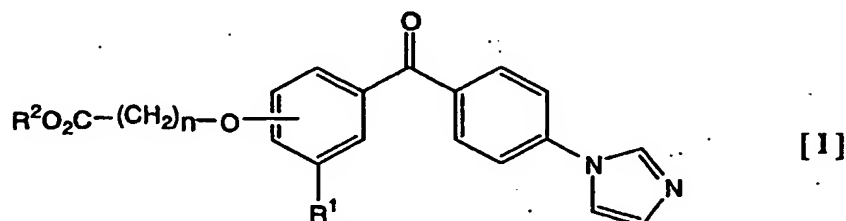
背景技術

アラキドン酸から産生される生理活性物質として従来シクロオキシゲナーゼによって産生されるプロスタグランジン類及びリポキシゲナーゼによって産生されるロイコトリエン類が広く知られているが、近年チトクロームp450属に属する酵素によってアラキドン酸から産生される20-HETEが生体内で多彩な働きをしていることが明らかとされつつある(J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995))。これまでに20-HETEは腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが明らかにされており、生体内で重要な生理作用を演じていると共に各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている[J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995)、Am. J. Physiol., 第277巻, R607頁(1999)等]。

本発明は20-HETEの産生を阻害する薬剤を提供することを目的としている。

発明の開示

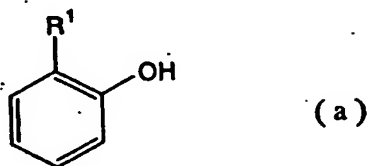
本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある種のイミダゾリルベンゾフェノン誘導体が20-HETEの産生を阻害することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式



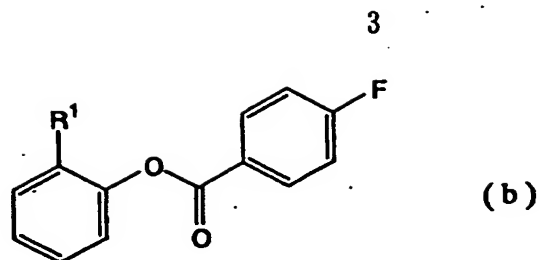
(式中、 R^1 は炭素原子数1～5個のアルキル基を示し、 R^2 は水素原子又は炭素原子数1～5個のアルキル基を示し、 n は1～15の整数を示す。)で表されるイミダゾリルベンゾフェノン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

本発明において炭素原子数1～5個のアルキル基とは直鎖又は分枝鎖状のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第3ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基などを挙げることができる。製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩である。それらは、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げるができる。

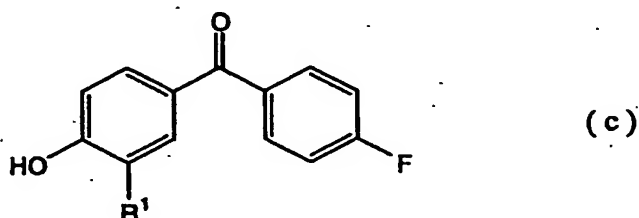
本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、下記式(a)



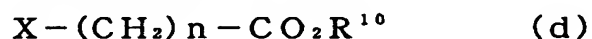
(式中、 R^1 は前記と同意義である。)で表される化合物と4-フルオロベンゾイルクロリドを塩基の存在下縮合して得られる下記式(b)



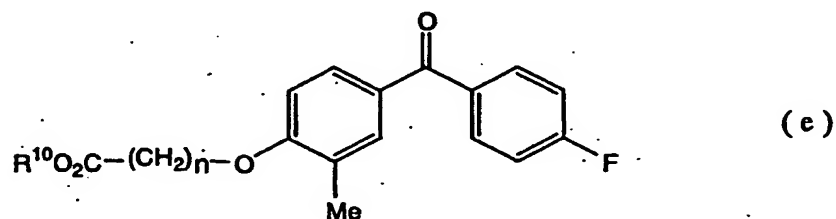
(式中、 R^1 は前記と同意義である。)で表される化合物を塩化アルミニウムを無溶媒中で反応させることによって下記式(c)



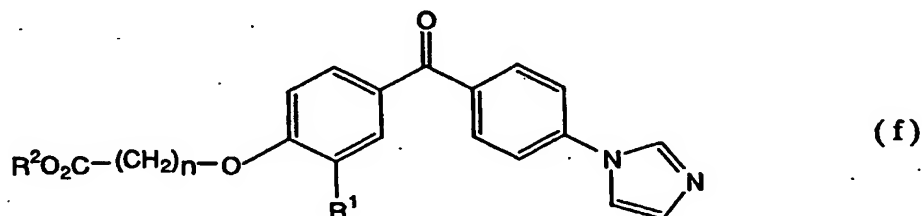
(式中、 R^1 は前記と同意義である。)で表されるベンゾフェノン誘導体に導き、続いて塩基の存在下に下記式(d)



(式中、 n は前記と同意義であり、 X はハロゲン原子、メタンスルホニル基又はバトールエンスルホニル基を示し、 R^{10} は水素原子以外の R^2 を示す。)で表されるアルキル化剤と反応させることによって得た下記式(e)

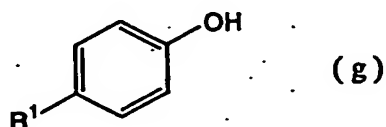


(式中、 n 、 R^1 及び R^{10} は前記と同意義である。)で表される化合物を塩基の存在下イミダゾールと反応させることによって R^2 が炭素原子数1～5個のアルキル基である下記式(f)で表される本発明化合物に導くことができる。

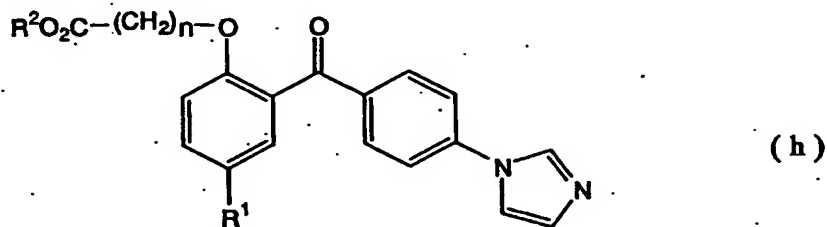


R^2 が水素原子である式(f)で表される本発明化合物は、 R^2 が炭素原子数1～5個のアルキル基である式(f)で表される本発明化合物から、エステル加水分解によって得ることができる。エステルの加水分解はアルカリ処理、鉱酸、有機酸処理等の一般的な方法を用いることができる。

出発物質として式(a)の化合物に代わり下記式(g)



(式中、 R^1 は前記と同意義である。)で表される化合物を用いて、上記と同様の操作を行なうことによって下記式(h)で表される本発明化合物を得ることができる。



上記の反応で塩基を用いる場合の塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、ジメチルナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、第3ブチルカリウム等のアルカリ金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を用いることができる。鉱酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硝酸、硫酸等であり、有機酸としては、例えば酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等である。反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3ブチルアルコール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸等の反応に不活性な溶媒を用いることができる。

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）などを用いることができる。

本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

実施例1

4-(10-カルボキシデシルオキシ)-3-メチル-4'-イミダゾリルベンゾフェノン ナトリウム塩の合成

(1) o-クレゾール(10.4 g)の塩化メチレン(100 ml)溶液に、氷冷下トリエチルアミン(26.7 ml)及び4-フルオロベンゾイルクロリド(11.4 ml)を加え30分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、無色油状の4-フルオロ安息香酸o-トリルエステル(22.0 g)を得た。

(2) 4-フルオロ安息香酸o-トリルエステル(20.0 g)に塩化アルミニウム(23.2 g)を加え130℃で20分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後氷片を含む濃塩酸(38 ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食

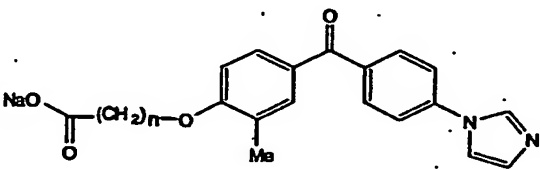
塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を半量留去した。生じた沈殿を濾取して黄色粉末の4-ヒドロキシ-3-メチル-4'-フルオロベンゾフェノン(7.2 g)を得た。

(3) 4-ヒドロキシ-3-メチル-4'-フルオロベンゾフェノン(2.0 g)のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に、炭酸カリウム(1.4 g)及び11-ブロモウンデカン酸メチルエステルを加え100℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し酢酸エチルで希釈した後、水、飽和重曹水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=10:1)を用いて精製して黄色油状の4-(10-メトキシカルボニルデシルオキシ)-3-メチル-4'-フルオロベンゾフェノン(3.4 g)を得た。

(4) 60%油性水素化ナトリウム(0.46 g)のジメチルホルムアミド懸濁液(15 ml)に氷冷下イミダゾール(0.72 g)を加え10分間攪拌した。反応混合物に4-(10-メトキシカルボニルデシルオキシ)-3-メチル-4'-フルオロベンゾフェノン(3.0 g)のジメチルホルムアミド(15 ml)溶液を滴下した後、100℃に昇温して2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し酢酸エチルで希釈した後水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1~0:1)を用いて精製して淡黄色油状の4-(10-メトキシカルボニルデシルオキシ)-3-メチル-4'-イミダゾリルベンゾフェノン(2.1 g)を得た。

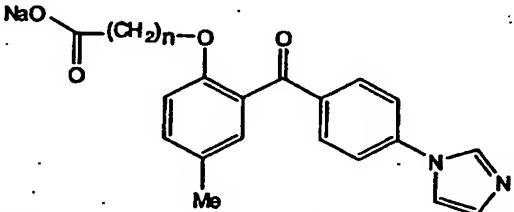
(5) 4-(10-メトキシカルボニルデシルオキシ)-3-メチル-4'-イミダゾリルベンゾフェノン(1.5 g)のメタノール(30 ml)溶液に1 M水酸化ナトリウム水溶液(6.5 ml)を加え室温で20時間攪拌した。反応混合物からメタノールを留去した後水を加え、析出した結晶を濾過、水洗、乾燥して得た粗生成物をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒で再結晶して無色粉末の標題化合物(1.4 g)を得た(表1中の化合物1)。

実施例1と同様な操作を行なうことによって表1に示す化合物を得た。

表1		
		
化合物番号	n=	融点
化合物1	10	125.0-127.0
化合物2	9	131.0-133.0
化合物3	8	139.0-141.0
化合物4	7	146.5-148.0
化合物5	6	184.0-188.0
化合物6	5	146.5-147.5
化合物7	4	182.0-183.0
化合物8	3	>237.0(分解)

実施例 2

o-クレゾールの代わりにp-クレゾールを用いて、実施例1と同様な操作を行なうことによって表2に示す化合物を得た。

表2		
		
化合物番号	n=	融点(°C)
化合物9	10	93.5-96.0
化合物10	9	135.5-138.5
化合物11	8	122.0-124.0
化合物12	7	159.5-160.5
化合物13	6	129.0-130.0
化合物14	5	152.0-155.0
化合物15	4	203.5-205.0
化合物16	3	224.5-225.0

試験例 [ラット腎ミクロソーム由来20-HETE産生酵素の阻害作用]

本試験はJ.Pharmacol.Exp.Ther.,第268巻,第474頁(1994)に記載の方法に準拠して行った。

被験薬を50mM 3-モルホリノプロパンスルホン酸(MOPS) (pH 7.4)、5

mM塩化マグネシウム及び1mMエチレンジアミンテトラアセティックアシド ジ
ソディウムソルト(EDTA)を含む組成の緩衝液に加えた後酵素源として自然発症高
血圧ラット(オス、6週齢)の腎臓から調製したミクロソーム画分を、基質とし
て[5,6,8,9,11,12,14,15]トリチウム-アラキドン酸(アマシャム社製)及び補酵
素としてNADPH(シグマ社製)を添加し37度で1.5時間反応させた。反応
液にギ酸(和光純薬製)を添加して反応を停止させた後、アセトニトリル(終濃
度50%)を加えて1時間30分室温で放置しODSカラム(バイオシルC18,
バイオラッド社製)を装着した放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー
(ギルソン社製)により20-HETEの産生量を測定した。

式[I]の化合物無添加時の20-HETEの産生量を100%とし、式[I]
の化合物を添加した時の20-HETE産生が50%阻害される化合物濃度
(IC₅₀値)を算出した。

結果を表3に示す

表3

化合物番号	IC ₅₀ (nM)
化合物1	23.5
化合物6	7.9
化合物7	11.7
化合物8	13.4

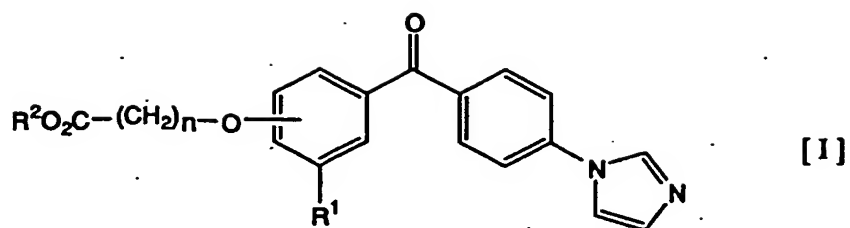
ただし表中の化合物番号は実施例で示した化合物番号と同一である

産業上の利用可能性

本発明に係る化合物は20-HETE産生阻害作用を有し、ヒト及び動物にお
ける20-HETEに関わる疾病、例えば各種腎疾患、脳血管疾患、各種循環器
疾患治療薬として有用である。

請求の範囲

1. 式



(式中、 R^1 は炭素原子数1～5個のアルキル基を示し、 R^2 は水素原子又は炭素原子数1～5個のアルキル基を示し、 n は1～15の整数を示す。)で表されるイミダゾリルベンゾフェノン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01879

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D233/60, A61K31/4164

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D233/60, A61K31/4164

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 53-149975, A (Teijin Limited), 27 December, 1978 (27.12.78), (Family: none)	1
A	US, 3941802, A (The Upjohn Company), 02 March, 1976 (02.03.76), & JP, 51-127073, A	1
A	US, 3941803, A (The Upjohn Company), 02 March, 1976 (02.03.76), & JP, 51-125388, A	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 April, 2001 (09.04.01)Date of mailing of the international search report
24 April, 2001 (24.04.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D233/60, A61K31/4164

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D233/60, A61K31/4164

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 53-149975, A (帝人株式会社), 27. 12月. 1978 (27. 12. 78) & (ファミリーなし)	1
A	US, 3941802, A (The Upjohn Company), 2. 3月. 1976 (02. 03. 76) & JP, 51-127073, A	1
A	US, 3941803, A (The Upjohn Company), 2. 3月. 1976 (02. 03. 76) & JP, 51-125388, A	1

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 04. 01

国際調査報告の発送日

24. 04. 01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二

4P

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3492